Caracterización epidemiológica del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en el Hospital Universitario Erasmo Meoz en un periodo de 10 años.

Juan C Barajas[1], Laura V Rojas[1], Jorge A Rincón [1]

1.Estudiante de medicina en internado rotatorio, Hospital Universitario Erasmo Meoz

RESUMEN

El síndrome de Steven Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son reacciones cutáneas mayores secundarias a medicamentos y en ciertos casos de causa desconocida que representan gran morbimortalidad cuando suceden. Ambas situaciones hacen parte de un espectro donde se diferencian dependiendo de la extensión por área de superficie de desprendimiento epidérmico.

Objetivo: Determinar las características epidemiológicas de los casos de síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica durante un periodo de 10 años en el Hospital Universitario Erasmo Meoz

Metodología: Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes a quién se les asigno diagnóstico de síndrome de stevens - johnson, necrólisis epidérmica tóxica y/o eritema multiforme flictenular en el sistema de registro “Dinámica” en el hospital Universitario Erasmo Meoz entre Junio 2012 a Junio 2022. Se analizaron características clínicas, medicamentos relacionados como desencadenantes y mortalidad

Resultados: Se analizaron los datos de 13 pacientes pero se excluyeron dos casos donde el diagnóstico no era claro, finalmente se incluyeron en el estudio 11 pacientes sin discrimiación de sexo, etnia ni edad. Se describieron 2 casos en mujeres (18,1%) y 9 casos en hombres (81,8%). Del total de pacientes 5 se registraron como necrólisis epidérmica tóxica (45,4%), 5 como eritema multiforme flictenular / Stevens-Johnson (45,4%). En 8 casos (72,7%) se pudo establecer el medicamento o el grupo de medicamentos

desencadenantes de la enfermedad y en 4 pacientes se administró terapia con inmunoglobulina humana por 5 días (36,3%)

Conclusiones: Una sospecha diagnóstica temprana en pacientes a riesgo con historial de atopía y con comorbilidades como VIH mejoran el pronóstico de vida. Se debe considerar terapia más agresiva como lo es la inmunoglobulina humana o pentoxifilina en casos sin mejoría, empeoramiento clínico y score de SCORTEN con alto riesgo de mortalidad.

Palabras clave: Síndrome de Stevens- Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Eritema multiforme flictenular, Inmunoglobulina humana.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens– Johnson (SJS) y la necrolisis epidérmica tóxica (TEN) son reacciones cutáneas raras que pertenecen a un mismo espectro de enfermedad y son mediadas inmunológicamente que se caracterizan fundamental por desprendimiento de la epidermis y la mucosa afectada (1) donde el hallazgo patológico característico es la necrosis epidérmica en su espesor total (2). Son entidades con alto riesgo de mortalidad y su manejo se debe hacer bajo monitorización continua en unidad de cuidados intensivos, por norma general se ha identificado que pueden ser consecuencia de una reacción adversa severa a medicamentos e infrecuentemente a infecciones (2); dentro de los fármacos comúnmente involucrados se encuentran los anticonvulsivantes sobre todo aquellos con anillos aromáticos como la carbamazepina y antibióticos (3). Teóricamente la clasificación del espectro de la enfermedad depende de la extensión por área de superficie de desprendimiento epidérmico siendo una extensión de menos de 10% catalogado como SJS y de más del 30% como TEN existiendo una zona entre el 10% al 30% considerado como superposición de ambas entidades (2)

La incidencia anual del síndrome de Stevens-Johnson es de 1,2 a 6 casos por millón de habitantes mientras que la necrólisis epidérmica tóxica es de 0,4 a 1,2 casos por millón (5). La incidencia de la enfermedad en Estados Unidos

se presumía era de 1.58 a 2.26 casos por 1.000.000 de habitantes sin embargo un estudio reciente qué analizó los registros de pacientes hospitalizados a nivel nacional del 2009 al 2012 calculó una incidencia de 8.61 a 9.69 para SJS,1.46 a 1.84 para SJS/TEN, y 1.58 a 2.26 para TEN (4). Se determinó una asociación entre SJS,SJS/TEN y TEN con pacientes que cursaban con neoplasias hematológicas malignas, infecciones micóticas, VIH, enfermedades hepáticas y renales (4). La mortalidad depende del área de superficie corporal comprometida y de la edad de los pacientes, se calcula es de 5% para el síndrome de Stevens-Johnson y de 25 a 50% para la necrólisis epidérmica tóxica (6)

Existe un sistema de puntuación de pronóstico validado para SJS y TEN llamado SCORTEN el cual consiste en 7 parámetros (edad mayor de 40 años, presencia de malignidad, frecuencia cardiaca mayor a 120 lpm, desprendimiento epidérmico de más del 10% de superficie corporal, urea, glucosa y bicarbonato) y es usado para predecir con gran precisión mortalidad hospitalaria (7). Para el manejo integral del paciente se recomienda que pacientes con más del 10% de superficie corporal comprometida sean admitidos y manejados en unidad de cuidados intensivos dado principalmente por la gran pérdida insensible de líquidos e inestabilidad hemodinámica además de alto riesgo de sepsis (7). Por las características de las lesiones muchos pacientes son enviados a unidad de quemados independiente de la unidad en la que sean observados, la remisión a centros de mayor complejidad se debe hacer lo antes posible ya que su demora aumenta mortalidad (13). Su manejo siempre será multidisciplinario y de soporte tanto terapéutico como profiláctico (7). El escenario ideal para atender a pacientes afectados por estas entidades son el uso de barreras en una habitación con humedad controlada y una temperatura ambiente entre 25 y 28 °C.

Existen varios enfoques para manejo de piel lesionada algunos son conservadores y otros más intrépidos. Dentro del enfoque conservador la piel

despedida se deja como apósito biológico y en el caso de ampollas prominentes se aspirara primero el contenido haciendo que el techo de la ampolla se asiente en la dermis subyacente (14). La aplicación de emoliente apoya la función de barrera y reduce la pérdida transcutánea de agua y así promueve la reepitelización (7)

2. METODOLOGÍA

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes a quién se les asigno diagnóstico de síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y/o eritema multiforme flictenular en el sistema de registro “Dinámica” en el hospital Universitario Erasmo Meoz entre Junio 2012 a Junio 2022. Se incluyeron pacientes de cualquier edad y sexo. Se excluyeron pacientes con diagnósticos no claros y aquellos que tenían historia clínica incompleta que no permitía obtener datos respecto a su evolución de enfermedad.

Se registró en un formato edad, sexo, raza, diagnóstico, tiempo de hospitalización, lugar de estancia hospitalaria, egreso o muerte. Los datos se analizaron usando medidas de tendencia central y dispersión. La medida para las variables discretas fue la proporción y para las variables continuas fue el promedio y la desviación estándar

3. RESULTADOS

Se analizaron los datos de 13 pacientes de los que se obtuvo información de diagnóstico de “Síndrome de Stevens-Johnson” “Eritema multiforme exudativo” “Necrólisis Epidérmica Tóxica” “Eritema multiforme flictenular” en el sistema de registro de historias clínicas “dinámica”. Se hizo revisión completa de las historias clínicas desde el ingreso hasta el egreso de la institución; se decidieron excluir dos casos pediátricos dónde el diagnóstico no era claro y se consideraba como primera posibilidad diagnóstico la fiebre escarlata. Finalmente se incluyeron en el estudio 11 pacientes sin discrimiación de sexo, etnia ni edad. Se describieron 2 casos en mujeres

(18,1%) y 9 casos en hombres (81,8%) (figura 1). La mediana de edad fue 42 años (rango de 4 meses a 65 años), 4 pacientes tenían menos de 18 años (36,3%). Del total de pacientes 5 se registraron como necrólisis epidérmica tóxica (45,4%), 5 como eritema multiforme flictenular / Stevens-Johnson (45,4%) y 1 caso como síndrome de superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (9%) (figura 2).

En 8 casos (72,7%) se pudo establecer el medicamento o el grupo de medicamentos desencadenantes de la enfermedad de los cuales 5 correspondieron a antibióticos (3 a betalactámicos, 1 a ciprofloxacino y 1 a sulfadiazina) 1 a anticonvulsivante (carbamazepina) 1 a antirretrovirales y 1 a sertralina (figura 3). Los casos en los que no se pudo identificar el desencadenante fueron situaciones en las que el paciente se catalogó como mal informante. Adicionalmente 9 casos iniciaron de forma extrahospitalaria (81,8%) mientras que 2 tuvieron inicio sintomatológico dentro de la institución dado que se encontraban hospitalizados por otras patologías (18,8%).

La mediana de estancia hospitalaria fueron 9 días (rango de 4 a 25 días). Del total de pacientes 9 requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos adultos/pediátricos (81,8%) y 2 fueron manejados en el servicio de hospitalización en piso (18,8%). En cuanto al manejo todos recibieron medidas de soporte dado por administración de líquidos endovenosos, soporte nutricional, protección oftalmológica, cuidados y curaciones en piel y cubrimiento con gasas vaselinadas. En 4 pacientes se administró terapia con inmunoglobulina humana por 5 días (36,3%), 4 tuvieron indicación de traslado a unidad de quemados (36,3%) y 4 pacientes requirieron manejo quirúrgico por el servicio de cirugía plástica (36,3%). En 10 casos se registró valoración y seguimiento por parte de dermatología (90,9%) y 5 pacientes requirieron biopsia cutánea para orientar conducta (45,4%). La mortalidad fue del 18,1% (n=2)

Figura 1: Distribución por sexo de casos de SJS/NET

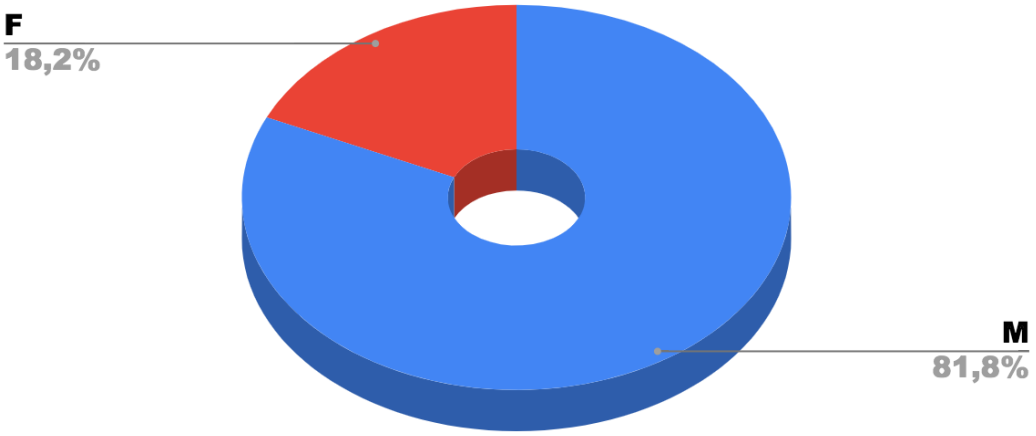


Figura 2: DIAGNOSTICO SISTEMA DINÁMICA

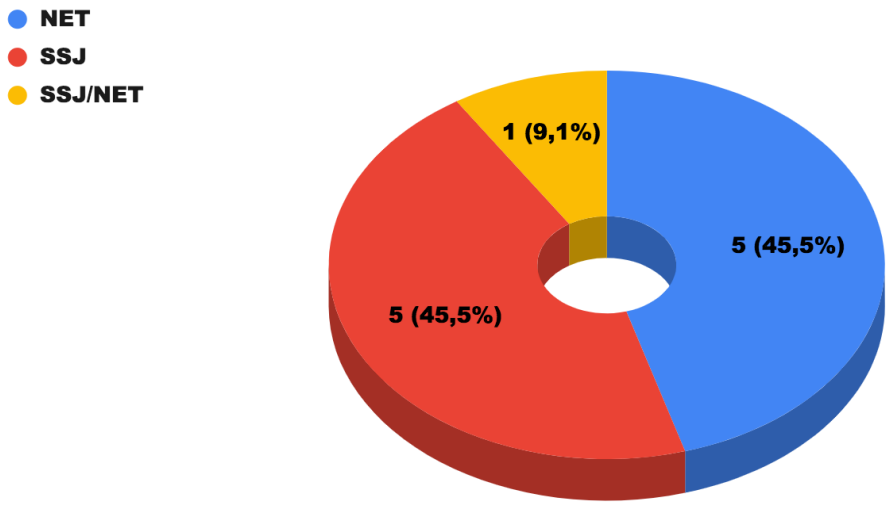
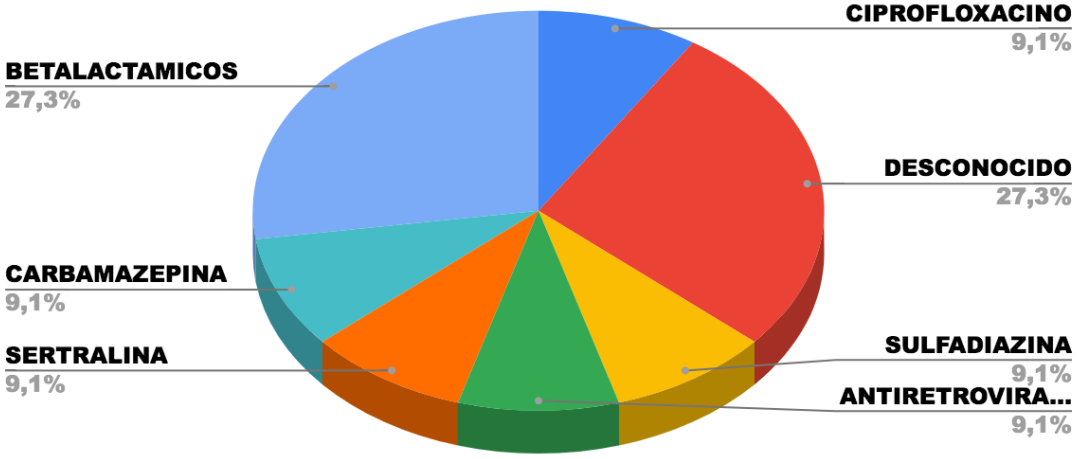


Figura 3: Medicamentos desencadenantes



4. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado el síndrome de Stevens - Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones cutáneas mayores las cuales tienen un curso grave, generalmente es secundaria a fármacos y se caracterizan por formación de ampollas y desprendimiento epitelial (7). Ambas entidades hacen parte de un mismo espectro de gravedad en el que SJS es la forma menos extensa (7). Según se reporta en la literatura la incidencia de casos para SJS es ligeramente mayor que la incidencia de NET (4) sin embargo como se observó en el análisis de los datos del presente estudio tanto el diagnóstico de eritema multiforme flictenular (otro nombre referente a la misma patología) cómo el de NET se hicieron en la misma proporción.

En cuanto a la frecuencia de la enfermedad, según datos epidemiológicos la necrólisis epidérmica tóxica es más frecuente en mujeres con una relación 1,5:1 respecto a los hombres (5), situación que no se cumplió en el estudio presentado ya que de los 5 casos reportados, 2 eran mujeres, estableciéndose una relación de hombre 1,5:1 respecto a las mujeres. La mortalidad determinada fue de 18,1% (n=2) y ambos casos fueron por necrólisis epidérmica tóxica escenario esperado ya que la tasa de mortalidad para NET es casi del 50% mientras que la de SJS es del 10% (8).

De acuerdo a las recomendaciones generales consignadas en la guía británica del 2016 para el diagnóstico de esta patología, resuelve que a pesar de que es principalmente clínico es necesaria una biopsia de piel para a partir de una histopatología respaldar la evaluación clínica y excluir otras dermatosis ampollosas (7) recomendación que se cumplió parcialmente en el 45% de los casos analizados.

Contrario a lo reportado en la literatura respecto a los medicamentos desencadenantes de esta reacción cutánea donde determinan que el 35,1% de los casos son por anticonvulsivantes aromáticos, el 33,3% por antibióticos

y el 24,6 % por antiinflamatorios no esteroides (9), los casos reportados por el Hospital Erasmo Meoz demostraban como desencadenantes principales a los antibióticos especialmente los betalactámicos, responsables del 27,2 % de los casos. Se registró 1 paciente con toxicodermia tipo eritema multiforme flictenular secundario a antirretrovirales contra VIH haciendo la acotación de que estos pacientes tienen un riesgo de desarrollar estas reacciones cutáneas 1.000 veces mayor en comparación con la población general (10)

Todos los pacientes recibieron manejo de soporte independiente del total de superficie corporal afectada sin embargo en ningún paciente se determinó el score de severidad (SCORTEN) ignorando la recomendación de una de las pocas guías de manejo que existe en la actualidad la cual sugiere establecer dicho puntaje en las primeras 24 horas de admisión dado su precisión en predecir mortalidad (7).

De los 11 pacientes analizados en solo 4 se indicó terapia con inmunoglobulina humana (36,3%) sin embargo la evidencia es variada y contradictoria ya que hay evidencia de posible eficacia dado su papel en la inhibición de la interacción Fas-FasL y por ende inhibiendo la apoptosis de queratinocitos (11) pero por el contrario en 2013 se publicó un análisis retrospectivo en un centro de referencia en Singapur donde la mortalidad de sus pacientes en comparación con el resultado previsto por SCORTEN no demostró ningún efecto benéfico de la inmunoglobulina sin diferencia tampoco según la dosis usada (12)

5. CONCLUSIONES

A pesar de que son toxicodermias raras que generan gran morbimortalidad, una sospecha diagnóstica temprana en pacientes a riesgo con historial de atopía y con comorbilidades como VIH mejoran el pronóstico de vida. La monitorización continua de signos vitales en unidad de cuidados intensivos es necesaria en la mayoría de casos por su riesgo alto de falla multiorgánica. El manejo indicado como pilar en la actualidad son las medidas de soporte en

líquidos endovenosos, nutrición, oftalmología y curaciones de lesiones, sin embargo el acompañamiento y direccionamiento por parte de dermatología es necesario. Se debe considerar terapia más agresiva como lo es la inmunoglobulina humana o pentoxifilina en casos sin mejoría, empeoramiento clínico y score de SCORTEN con alto riesgo de mortalidad.

6. REFERENCIAS

1. M.H. Noe and R.G. Micheletti, Diagnosis and Management of Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis, Clinics in Dermatology (2020), https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.016
2. Schneider , Jeremy A. and Philip R. Cohen. "Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures." 34.(2017): 1235–1244
3. León Ruiz, Maria Juliana . "Genotipificación de HLA-B en pacientes colombianos afectados por el síndrome Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica" *Universidad del Rosario.* (2014): Tesis de grado.
4. Lerch, Marianne, Carlo Mainetti, Benedetta Terziroli Beretta-Piccoli and Thomas Harr. "Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis." *Clinic Rev Allerg Immunol.* (2017)
5. Hernández, Claudia Andrea, Rodrigo Restrepo and Milton Mejía. "Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica." *Rev Asoc Colomb Dermatol..* 19.(2011): 67-75.
6. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. Allergology International. 2006;55:9-16
7. Creamer, D., Walsh, S., Dziewulski, P., Exton, L., Lee, H., Dart, J., Setterfield, J., Bunker, C., Ardern-Jones, M., Watson, K., Wong, G., Philippidou, M., Vercueil, A., Martin, R., Williams, G., Shah, M., Brown, D., Williams, P., Mohd Mustapa, M. and Smith, C. (2016), U.K. guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic

epidermal necrolysis in adults 2016. Br J Dermatol, 174: 1194-1227. https://doi.org/10.1111/bjd.14530

8. Charlton, Olivia A. , Victoria Harris, Kevin Phan, Erin Mewton, Chris Jackson and Alan Cooper. "Toxic Epidermal Necrolysis and Steven–Johnson Syndrome: A Comprehensive Review." 9.7 (2019)
9. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and SJS-TEN overlap: A retrospective study of causative drugs and clinical outcome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008;74:238-40.
10. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 2007;56:181-200
11. Viard I, Wehrli P, Bullani Ret al.Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998;282:490–3
12. Ee HY, Lim YL, Thirumoorthy Tet al.The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre.Br J Dermatol2013;169:1304–9
13. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CMet al.A 10-year experiencewith toxic epidermal necrolysis.J Burn Care Rehabil2000;21:199–204.
14. bela C, Hartmann CE, De Leo Aet al.Toxic epidermal necrolysis(TEN): The Chelsea and Westminster Hospital wound manage-ment algorithm.J Plast Reconstr Aesthet Surg2014;67:1026–32